



TITLE:

eIF2 $\alpha$ リン酸化を介したタンパク質合成の低下は、ショウジョウバエ感覚神経細胞におけるミトコンドリア機能低下による樹状突起喪失に貢献する (Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

津山, 泰一

---

CITATION:

津山, 泰一. eIF2 $\alpha$ リン酸化を介したタンパク質合成の低下は、ショウジョウバエ感覚神経細胞におけるミトコンドリア機能低下による樹状突起喪失に貢献する. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13115>

RIGHT:

(続紙 1 )

京都大学	博士（生命科学）	氏名	津山 泰一
論文題目	eIF2αリン酸化を介したタンパク質合成の低下は、ショウジョウバエ感覚神経細胞におけるミトコンドリア機能低下による樹状突起喪失に貢献する		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>ミトコンドリアは多くの細胞種において、細胞内で使用されるATPの大部分を産生し、その機能低下は様々な神経変性疾患や、神経筋疾患の発症に関与することが広く受け入れられている。しかし、神経細胞内のエネルギー変換能の低下が、どのようにして神経細胞内の活動に影響し、それがどう疾患の発症につながっているかは、未だに不明な点が多い。</p> <p>本研究において申請者は、ショウジョウバエ感覚神経細胞daニューロンにおけるミトコンドリア機能低下に伴う樹状突起短縮化をモデルとして、ATP代謝や細胞内シグナリングに着目してその分子機構を明らかにすることを試みた。まず、ミトコンドリア機能低下の細胞内ATP量やATP代謝動態への影響を明らかにするため、FRETを利用した ATPセンサーATeamをショウジョウバエの実験系に導入した。個体内のATPイメージングから、顕著な樹状突起喪失を示すdaニューロンでは、ミトコンドリアからのATP供給能が低下していること、そしてATP消費が低下していることを示した。また、発生期を通じた ATPイメージングと並行した樹状突起形態の観察結果から、ATPレベルの低下は樹状突起喪失に直接関与していない可能性を示唆した。申請者は次に、突起喪失メカニズムを明らかにするために、ミトコンドリアからのストレスシグナル経路を探索した。その結果、eIF2αの脱リン酸化を促進させると、様々なミトコンドリア機能不全モデルにおける樹状突起形態の異常が軽減されることを見出した。これはeIF2αのリン酸化を介した翻訳抑制が、樹状突起の短縮に貢献していることを示している。さらに、ミトコンドリアの機能異常が新規タンパク質合成へ与える影響を調べたところ、daニューロンのサブタイプによって、その効果が異なっていた。この結果は、ミトコンドリアの機能異常がタンパク質合成へ与える影響の程度には、神経細胞種間で違いがあり、この差が神経細胞種間での感受性の違いに寄与する可能性を支持している。以上の結果は、神経系におけるミトコンドリア機能異常に伴う細胞種特異的な樹状突起変性やその他の神経変性現象において、eIF2αのリン酸化を介した翻訳抑制が原因メカニズムの一つになりうることを示している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ミトコンドリア機能の異常が、どのように神経細胞の代謝状態やエネルギー消費活動に影響し、さらに病理学的な変化へと繋がるかについては、現在も不明な点が多い。例えば、ミトコンドリアはATP産生というあらゆる細胞の生存・機能にとって極めて共通の機能を果たすにも関わらず、一部の神経細胞種が特に強くその影響を受ける点が、解明すべき重要な課題としてあげられる。その理由として、単一細胞レベルで代謝を調べることの技術的な困難さや、ミトコンドリア由来ストレスシグナルの複雑さがある。

申請者はこれらの課題に挑むために、まず、ショウジョウバエ感覚神経細胞においてATPプローブを発現させ、生体内で単一細胞レベルにおけるATPレベルの観察を実現した。そして発生の進行に伴う神経細胞内のATPレベルの変化と、ミトコンドリア機能の異常により引き起こされる樹状突起喪失との関連について検討したが、ATPレベルの低下と樹状突起喪失との間に直接的因果関係は見出せなかった。一方、申請者は細胞内の幅広いタンパク質翻訳を制御するeIF2 $\alpha$ 経路の抑制が、特定の神経細胞種において樹状突起形態喪失に大きく貢献することを見出した。また、このタンパク質合成抑制の程度の違いが、ミトコンドリア異常による神経細胞種特異性に関わる可能性も明らかにした。

申請者が、これまで明らかとなっていなかったミトコンドリア異常による神経細胞種特異性について、新しいメカニズムを提唱し、分子機構の一端を明らかにしたことは重要である。申請者の発表を踏まえ、ATPレベルの低下と樹状突起喪失の因果関係の検証においてさらに追究すべき課題は何か、また、ミトコンドリアの機能不全がeIF2 $\alpha$ のリン酸化を亢進するメカニズムにどのようにアプローチするかなどについて議論した。

本論文の全編を通して、生命科学に関する高度で幅広い研究能力と学識が示されており、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

平成29年3月31日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日